

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

 Targeted Search Records for: Derwent World PatentsOutput Format: Output as:  display/sendModify 

select

None

Records 1 of 1 In full Format

 1.

1/19/1

012653697 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1999-459802/199939

XRAM Acc No: C99-135209

New urethane derivatives are used to inhibit cholesterol biosynthesis and to treat e.g. hyperlipidemia, cell proliferation diseases, mycosis etc.

Patent Assignee: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG (BOEH )

Inventor: ADELGOSS G; EISELE B; HURNAUS R; MAIER R; MARK M; MUELLER P; SCHILCHER G

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19806713	A1	19990819	DE 1006713	A	19980218	199939 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1006713 A 19980218

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19806713 A1 11 C07D-211/18

Abstract (Basic): DE 19806713 A1

NOVELTY - New cyclic urethane, thiourethane and dithiourethane derivatives.

DETAILED DESCRIPTION - Urethane, thiourethane and dithiourethane derivatives of formula (I), their enantiomers, diastereomers, mixtures and salts are new.

m=0 or 1;

n=1 or 2;

A=a bond, 1-8C alkylene, 2-8C alkenylene or 2-8C alkynylene, provided that an unsaturated group is not directly bonded to Y;

X, Y=O or S;

R1=1-8C alkyl, 1-6C alkenyl (sic) or 1-6C alkynyl (sic), in which multiple bonds are isolated from the N-C bond;

R2=H, 1-8C alkyl (optionally substituted by OH or alkoxy), 1-6C alkenyl (sic) or 1-6C alkynyl (sic), in which the OH or alkoxy substituents are not bonded to the 1-position and any multiple bonds are isolated from the N-C bond; or

NR1R2=5-7 membered saturated heterocycle optionally containing additional O, S, NH or N(alkyl) ring members;

R3-R5=H or alkyl;

R6=3-7C cycloalkyl; or phenyl or naphthyl (optionally substituted by 1-2 halo or 1 alkyl, alkoxy, CF<sub>3</sub> or CN); or may be H when A=a bond;

D=6-10C aryl, 5 membered heteroaryl (containing 1 O, N or S or 1 or 2 N and an additional N, O or S), 6 membered heteroaryl containing 1-3 N (all optionally C-substituted by 1-3 F, Cl, Br, alkyl, alkoxy, CF<sub>3</sub> or CN and optionally substituted on 1 N by alkyl, provided then the heteroaryl groups only have a maximum of 3 substituents);

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

unless otherwise specified, alkyl groups have 1-3C and halo=F, Cl or Br.

ACTIVITY - Antilipemic; litholytic; hepatotropic; antifungal; antiarteriosclerotic; cardiant; cerebroprotective; cytostatic; antipsoriatic; keratolytic; vasotropic.

MECHANISM OF ACTION - (I) inhibit cholesterol biosynthesis (claimed), by inhibiting the enzyme 2,3-epoxysqualene-lanosterol cyclase (international classification EC 5.4.99.7).

Inhibition of  $^{14}\text{C}$ -acetate uptake in steroids treated with digitonin was measured using the method of J. Lipid Res. 37, 148-157 (1996).

N-(4-chlorophenylthio)thiocarbonyl-4-(4-(dimethylaminomethyl)phenyl)piperidine (10-8 Mol/l) inhibited uptake by 86 %, cf.

1-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-(2-oxazolin-2-yl)benzylidene)piperidine, which inhibited by 54 %.

USE - (I) are used in the treatment of hyperlipidemia, diseases associated with increased cell proliferation, gall stones and mycosis. They can also be used in feed for hens to make them produce low-cholesterol eggs (all claimed). They can also be used in the treatment of hypercholesterolemia, to reduce the risk of atherosclerosis and its resultant diseases e.g. coronary heart disease, cerebral ischemia, intermittent claudication, gangrene and infections caused by pathogenic fungi (e.g. Candida albicans or Aspergillus niger). Cell proliferation conditions which may be treated include tumors, psoriasis, basal cell carcinoma, keratosis or proliferative disorders caused by e.g. percutaneous transluminal coronary angioplasty or bypass operations (e.g. stenosis and venous closure caused by smooth muscle cell proliferation

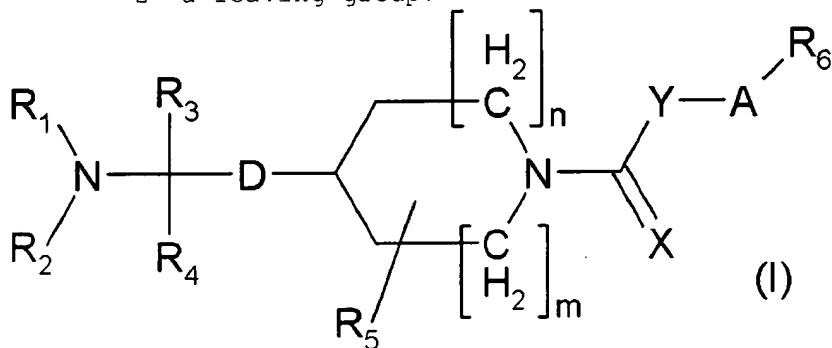
ADVANTAGE - (I) have high activity.

pp; 11 DwgNo 0/0

#### Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preparation: (I) are prepared by reacting an amino substituted heterocycle of formula (II) with a ketone or thioketone of formula (III) and optionally deprotecting (claimed).

$Z'$ =a leaving group.



Title Terms: NEW; URETHANE; DERIVATIVE; INHIBIT; CHOLESTEROL; BIOSYNTHESIS; TREAT; CELL; PROLIFERATION; DISEASE; MYCOSIS

Derwent Class: B05; D13

International Patent Class (Main): C07D-211/18

International Patent Class (Additional): A23K-001/16; A61K-031/445; C07D-213/24; C07D-247/00; C07D-261/08; C07D-263/32; C07D-275/02; C07D-277/26; C12N-009/99

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-H; B07-D03; B07-D05; B07-D06; B14-A04; B14-A04A ; B14-A04B; B14-D02A2; B14-D09; B14-F01; B14-F02D1; B14-F06; B14-H01; B14-N17C; D03-G01

Chemical Fragment Codes (M2):

**THIS PAGE BLANK**

\*01\* F011 F014 F433 G013 G019 G100 H1 H103 H181 H2 H211 H6 H602 H641 K0  
L4 L440 M1 M113 M210 M211 M273 M282 M311 M321 M342 M373 M391 M413  
M510 M521 M532 M540 M710 M904 M905 P241 P520 P522 P528 P616 P633  
P713 P721 P814 P943 Q213 RA0IC8-T RA0IC8-N  
\*02\* F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F020 F021 F423 F433  
F443 G001 G002 G010 G011 G012 G013 G019 G020 G021 G022 G029 G030  
G040 G050 G100 G111 G221 G299 G553 G563 H103 H181 H2 H211 H713 H716  
H721 H722 H723 H731 K0 L4 L440 L450 L463 M1 M113 M115 M116 M123 M125  
M126 M132 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223  
M224 M231 M232 M233 M240 M273 M280 M281 M282 M311 M312 M313 M314  
M315 M316 M321 M322 M331 M332 M333 M340 M342 M373 M391 M392 M413  
M510 M521 M522 M523 M530 M531 M532 M540 M541 M630 M640 M650 M710  
M904 M905 P241 P520 P522 P528 P616 P633 P713 P721 P814 P943 Q213  
0005-51301-T 0005-51301-N

Specific Compound Numbers: RA0IC8-T; RA0IC8-N

Generic Compound Numbers: 0005-51301-T; 0005-51301-N

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 224583-0-0-0-CL, NEW 0005-51301-CL, NEW

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2002 The Dialog Corporation -

**THIS PAGE BLANK**

B7



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 198 06 713 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

C 07 D 211/18

A 61 K 31/445

C 07 D 261/08

C 07 D 263/32

C 07 D 275/02

C 07 D 277/26

C 07 D 213/24

C 07 D 247/00

C 12 N 9/99

A 23 K 1/16

// C07D 521/00,

295/04

DE 198 06 713 A 1

⑯ Aktenzeichen: 198 06 713.5

⑯ Anmeldetag: 18. 2. 98

⑯ Offenlegungstag: 19. 8. 99

⑯ Anmelder:

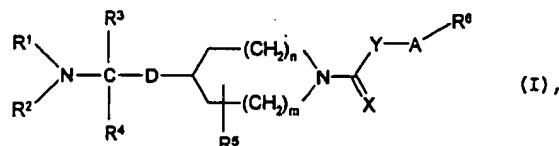
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:

Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;  
Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., Stamford, Conn., US;  
Adelgoß, Gebhard, 88400 Biberach, DE; Schilcher,  
Gebhard, 88441 Mittelbiberach, DE; Hurnaus,  
Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Mark,  
Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Eisele, Bernhard,  
Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Neue Urethane, ihre Thio- und Dithioanaloga, deren Salze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung
- ⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Urethane und deren Thio- und Dithioanaloga zur allgemeinen Formel



in der

m, n, A, D, X, Y und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibitorische Wirkung auf die Cholesterolsynthese, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 198 06 713 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Urethane, ihre Thio- und Dithioanaloga, deren Salze mit physiologisch verträglichen organischen und anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthetase dar, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase, eines Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthetase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, Hypercholesterolemien und der Atherosklerose. Weitere mögliche Anwendungsgebiete ergeben sich für die Behandlung von hyperproliferativen Haut- und Gefäßerkrankungen, Tumoren, Gallensteinleiden sowie von Mykosen.

Verbindungen, die in die Cholesterolsynthetase eingreifen, sind für die Behandlung einer Reihe von Krankheitsbildern von Bedeutung. Hier sind vor allem Hypercholesterolemien und Hyperlipidämien zu nennen, die Risikofaktoren für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen und ihrer Folgeerkrankungen wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und Gangrän darstellen.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterol-Spiegel als Hauptrisikofaktor für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Umfangreiche klinische Studien haben zu der Erkenntnis geführt, daß durch Erniedrigung des Serumcholesterols das Risiko, an koronaren Herzkrankheiten zu erkranken, verkleinert werden kann (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 [1991]; Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 441–455 [1997]). Da der größte Teil des Cholesterols im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, stellt die Hemmung der Biosynthese einen besonders attraktiven Weg dar, den erhöhten Cholesterolspiegel zu senken.

Daneben werden als weitere mögliche Anwendungsgebiete von Cholesterolsynthetasehemmern die Behandlung hyperproliferativer Haut- und Gefäßerkrankungen sowie von Tumorerkrankungen, die Behandlung und Prophylaxe von Gallensteinleiden sowie der Einsatz bei Mykosen beschrieben. Hierbei handelt es sich im letzten Fall um einen Eingriff in die Ergosterolsynthetase in Pilzorganismen, welche weitgehend analog der Cholesterolsynthetase in Säugerzellen verläuft.

Die Cholesterol- bzw. die Ergosterolsynthetase verläuft, ausgehend von Essigsäure, über eine größere Zahl von Reaktionsschritten. Dieser Vielstufenprozeß bietet eine Reihe von Eingriffsmöglichkeiten, von denen als Beispiele genannt seien:

Für die Inhibition des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-Synthase werden  $\beta$ -Lactone- und  $\beta$ -Lactame mit potentieller antihypercholesterolämischer Wirkung erwähnt (siehe J. Antibiotics 40, 1356 [1987], US-A-4,751,237, EP-A-0 462 667, US-A-4,983,597).

Beispiele für Inhibitoren des Enzyms HMG-CoA-Reduktase stellen 3,5-Dihydroxycarbonsäuren vom Mevinolintyp und deren  $\delta$ -Lactone dar, deren Vertreter Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin sowie Cerivastatin in der Therapie von Hypercholesterolemien Verwendung finden. Weitere mögliche Anwendungsgebiete dieser Verbindungen sind Pilzinfektionen (US-A-4,375,475, EP-A-0 113 881, US-A-5,106,992), Hauterkrankungen (EP-A-0 369 263) sowie Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen (US-A-5,106,992; Lancet 339, 1154–1156 [1992]).

Die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen durch Lovastatin ist beschrieben in Cardiovasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 [1991]. Tocotrienol, ein ungesättigtes Analoges des Vitamin E, und dessen Analoga stellen eine weitere Substanzklasse dar, die auf die HMG-CoA-Reduktase einwirkt (Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5), 446 [1997]).

Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase sind z. B. Isoprenoid-phosphinylmethyl-phosphonate, deren Eignung zur Behandlung von Hypercholesterolemien, Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen in EP-A-0 409 181 sowie in J. Med. Chemistry 34, 1912 [1991] beschrieben ist, ferner  $\alpha$ -Phosphonosulfonat-Verbindungen (EP-A-0 698 609), die Verbindungen J-104,118 und J-104,123 (Tetrahedron 52, 13881–13894, [1996]) sowie Cyclobutanderivate (WO 96/33159). Ein Überblick über Squalen-Synthetase-Inhibitoren findet sich in Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5), 446–448 [1997].

Als Inhibitoren des Enzyms Squalen-Epoxidase sind bekannt Allylamine wie Naftidin und Terbinafin, die als Mittel gegen Pilzerkrankungen Eingang in die Therapie gefunden haben, sowie das Allylamin NB-598 mit antihypercholesterolämischer Wirkung (J. Biol. Chemistry 265, 18075–18078 [1990]) und Fluorsqualen-Derivate mit hypocholesterolämischer Wirkung (US-A-5,011,859). Des weiteren sind Piperidine und Azadecaline mit potentieller hypocholesterolämischer und/oder antifungaler Wirkung beschrieben, deren Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt ist und welche Squalenepoxidase- und/oder 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase-Inhibitoren darstellen (EP-A-0 420 116, EP-A-0 468 434, US-A-5,084,461 und EP-A-0 468 457). Weitere Vertreter sind beschrieben in Exp. Opin. Ther. Patents 7 (5), 448–449 [1997].

Beispiele für Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase sind Diphenylderivate (EP-A-0 464 465), Aminoalkoxybenzol-Derivate (EP-A-0 410 359, J. Lipid. Res. 38, 373–390, [1997]) sowie Piperidin-Derivate (J. Org. Chem. 57, 2794–2903 [1992]), die eine antifungale Wirkung besitzen. Des weiteren wird dieses Enzym in Säugetierzellen durch Decaline, Azadecaline und Indanderivate (WO 89/08450; J. Biol. Chemistry 254, 11258–11263 [1981]; Biochem. Pharmacology 37, 1955–1964 [1988] und J 64 003 144), ferner durch 2-Aza-2,3-dihydrosqualen und 2,3-Epimino-squalen (Biochem. Pharmacology 34, 2765–2777 [1985]), durch Squalenoid-Epoxid-Vinylether (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 461 [1988]) und 29-Methyliden-2,3-oxidosqualen (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673–9674 [1991]) inhibiert. Weitere Beispiele sind Pyridin- bzw. Pyrimidin-Derivate (WO 97/06802), heterobicyclische Alkylamine (WO 96/11201) Imidazolderivate (EP-A-0 757 988) sowie Isochinolinlderivate (J. Med. Chemistry 39, 2302–2312, [1996]). Des weiteren sind beschrieben Harnstoffe (DE-A-44 38 021), Oxime (DE-A-44 12 692), eine Reihe von Amiden (DE-A-44 07 134, DE-A-44 07 135, DE-A-44 07 136, DE-A-44 07 138, DE-A-44 07 139, DE-A-44 12 691, DE-A-44 37 999, DE-A-44 38 000, DE-A-44 38 020, DE-A-44 38 082, DE-A-44 38 029, DE-A-44 38 054, DE-A-44 38 055, DE-A-44 38 082, DE-A-44 38 083, EP-A-0 599 203, EP-A-0 596 326) sowie Ester (WO 95/29148). Weitere Beispiele sind beschrieben in Exp. Opin. Ther. Patents 7(5), 448–449 [1997].

Schließlich sind als Inhibitoren des Enzyms Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylase noch Steroidderivate mit potentieller anti-hyperlipidämischer Wirkung zu nennen, die gleichzeitig das Enzym HMG-CoA-Reduktase beeinflussen (US-A-

5.041,431; J. Biol. Chemistry 266, 20070–20078 [1991]; US-A-5,034,548). Außerdem wird dieses Enzym durch die Antimykotika vom Azol-Typ inhibiert, welche N-substituierte Imidazole und Triazole darstellen. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die auf dem Markt befindlichen Antimykotika Ketoconazol und Fluconazol.

Die Verbindungen der nachfolgenden allgemeinen Formel I sind neu. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sie sehr wirksame Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase (Internationale Klassifizierung: EC 5.4.99.7) darstellen.

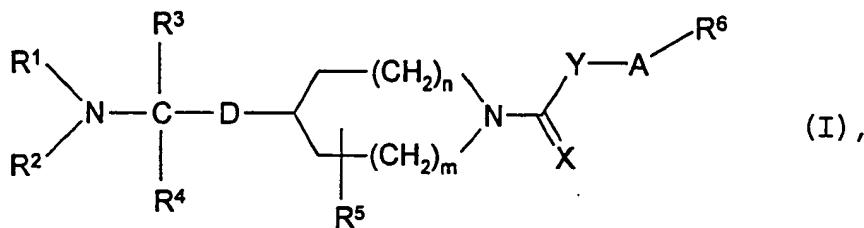
Das Enzym 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase katalysiert einen Schlüsselschritt der Cholesterol- bzw. Ergosterol-Biosynthese, nämlich die Umwandlung des 2,3-Epoxisqualens in das Lanosterol, die erste Verbindung mit Steroidstruktur in der Biosynthesekaskade. Inhibitoren dieses Enzyms lassen gegenüber Inhibitoren früherer Biosyntheseschritte, wie beispielsweise HMG-CoA-Synthase und HMG-CoA-Reduktase, den Vorteil der höheren Selektivität erwarten, da die Inhibition dieser frühen Biosyntheseschritte zur Abnahme biosynthetisch gebildeter Mevalonsäure führt und dadurch auch die Biosynthese der mevalonsäureabhängigen Substanzen Dolichol, Ubichinon und Isopentenyl-t-RNA negativ beeinflussen kann (vgl. J. Biol. Chemistry 265, 18075–18078 [1990]).

Bei Inhibition von Biosyntheseschritten nach der Umwandlung von 2,3-Epoxisqualen in Lanosterol besteht die Gefahr der Anhäufung von Intermediärprodukten mit Steroidstruktur im Organismus und der Auslösung dadurch bedingter toxischer Effekte. Dies ist beispielsweise für Triparanol, einem Desmosterol-Reduktase-Inhibitor, beschrieben. Diese Substanz mußte wegen Bildung von Katarakten, Ichthyosis und Alopecia vom Markt genommen werden (zitiert in J. Biol. Chemistry 265, 18075–18078 [1990]).

Wie bereits eingangs dargelegt sind Inhibitoren der 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase bereits in der Literatur beschrieben. Es sind jedoch keinerlei Urethane sowie deren Thio- oder Dithioanaloge als Inhibitoren der 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase bekannt.

Die Erfindung betrifft die Bereitstellung von antihypercholesterolemischen Substanzen, die zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose geeignet sind und im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen durch eine bessere antihypercholesterolemische Wirkung bei erhöhter Selektivität und damit erhöhter Sicherheit ausgezeichnet sind. Da die erfundungsgemäßen Verbindungen auf Grund ihrer hohen Wirksamkeit als Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase auch die Ergosterol-Biosynthese im Pilzorganismus inhibieren können, sind sie auch zur Behandlung von Mykosen geeignet.

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Urethane sowie deren Thio- und Dithioanaloge der allgemeinen Formel



in der

m die Zahlen 0 oder 1,

n die Zahlen 1 oder 2,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-8</sub>-Alkylengruppe, eine C<sub>2-8</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2-8</sub>-Alkinylengruppe, wobei eine ungesättigte Gruppe nicht direkt an den Rest Y gebunden ist,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1-6</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine C<sub>1-6</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkinylgruppe, wobei ein Hydroxy- und Alkoxy-Substituent nicht in 1-Stellung gebunden ist und eine Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, in dem eine von dem Stickstoffatom isolierte Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(Alkyl)- Gruppe ersetzt sein kann,

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,

R<sup>6</sup> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl- oder Naphtylgruppe oder, sofern A keine Einfachbindung darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

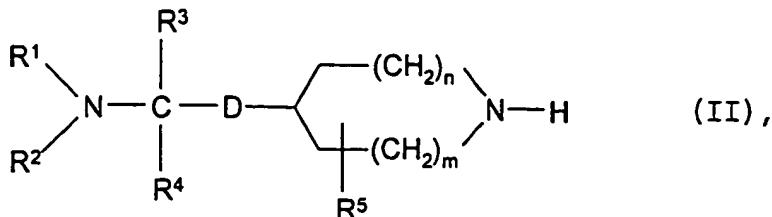
D einen Arylrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,

einen über zwei Kohlenstoffatome gebundenen 5-gliedrigen Heteroarylrest, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein Stickstoffatom und ein weiteres der Heteroatome N, O und S oder zwei Stickstoffatome und ein weiteres der Heteroatome N, O und S enthält, oder

einen 6-gliedrigen Heteroarylrest, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

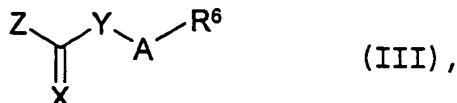
wobei die vorstehend erwähnten Aryl- und Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und ein an ein Stickstoffatom der Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann, wobei die Heteroarylreste insgesamt jedoch maximal dreifach substituiert sein können, bedeuten,

- wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, in den vorstehend erwähnten Resten enthaltene Alkylgruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten kann,
- 5 deren Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- Unter einem vorstehend erwähnten Arylrest ist beispielsweise ein Phenyl- oder Naphthylrest zu verstehen.
- Unter einem vorstehend erwähnten 5-gliedrigen Heteroarylrest ist beispielsweise ein Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Pyrazol-, Isoxazol-, Oxazol-, Imidazol-, Thiazol-, Isothiazol-, 1,2,4-Oxadiazol-, 1,3,4-Oxadiazol-, 1,3,4-Thiadiazol-, 1,2,4-Triazol- oder 1,3,4-Triazolrest zu verstehen.
- 10 Unter einem vorstehend erwähnten 6-gliedrigen Heteroarylrest ist beispielsweise ein Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrazin-, Pyridazin-, 1,3,4-Triazin- oder 1,3,5-Triazinrest zu verstehen.
- Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der  
m die Zahl 1,  
n die Zahl 1,  
A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe,  
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,  
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,  
R<sup>1</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,  
20 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine C<sub>1-4</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkinylgruppe, wobei die Hydroxygruppe nicht in 1-Stellung gebunden und die Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinoring,  
R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Methylgruppen,  
25 R<sup>6</sup> eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl- oder Naphtylgruppe oder, sofern A keine Einfachbindung darstellt, auch ein Wasserstoffatom und  
D einen Phenyl- oder Naphthylrest,  
einen Oxazol-, Isoxazol-, Thiazol- oder Isothiazolrest oder  
30 einen Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrazin-, Pyridazinrest,  
wobei die vorstehend erwähnten Aryl- und Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,  
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und ein an ein Stickstoffatom der Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann, wobei die Heteroarylreste insgesamt jedoch maximal  
35 dreifach substituiert sein können,  
bedeuten, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, in den vorstehend erwähnten Resten enthaltene Alkylgruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten kann,  
40 deren Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  
m die Zahl 1,  
n die Zahl 1,  
A eine Einfachbindung,  
45 X ein Schwefelatom,  
Y ein Schwefelatom,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe,  
R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> Wasserstoffatome,  
R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom oder durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe und  
50 D einen Phenyl- oder Naphthylrest, wobei beide genannten Reste vorzugsweise in 1,4-Stellung mit den benachbarten Resten verknüpft sind,  
bedeuten, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, insbesondere jedoch die Verbindung
- 55 (1) N-(4-Chlorphenylthio)thiocarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]piperidin  
und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise das Hydrochlorid.  
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Methoden herstellen:  
60 a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10

in der  
m, n, D und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



20

in der  
A, X, Y und R<sup>6</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und Z eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom bedeutet,  
und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen.

25

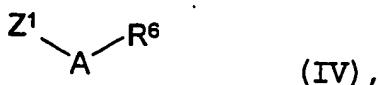
Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z. B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Diethylether, Methylenchlorid, Dichlormethan, Ethylacetat, Toluol, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Be- tracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

30

Stellt R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom dar, so wird die Reaktion zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß zunächst eine Ver- bindung der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>2</sup> eine Schutzgruppe, wie vorzugsweise den tert.Butoxycarbonylrest, dar- stellt, zur Reaktion gebracht wird und nach beendeter Umsetzung die Schutzgruppe nach üblichen Methoden wieder ab- gespalten wird, beispielsweise durch Einwirkung von Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Dioxan.

35

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X und Y jeweils ein Schwefelatom bedeuten und m, n, D, A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß R<sup>6</sup> keine gegebenenfalls substi- tuierte Phenyl- oder Naphtylgruppe darstellt, falls A eine Einfachbindung bedeutet:  
Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in der m, n, D und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit Schwefelkohlenstoff und anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel



45

in der  
A und R<sup>6</sup> mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß R<sup>6</sup> keine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Naphtylgruppe darstellt, falls A eine Einfachbindung bedeutet, und Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogen- atom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphtylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, be- deutet,  
und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen.

50

Stellt R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom dar, wird zweckmäßigerweise zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der R<sup>2</sup> eine Schutzgruppe, beispielsweise einen tert.Butoxycarbonylrest darstellt, zur Reaktion gebracht und anschlie- ßend die Schutzgruppe nach üblichen Methoden abgespalten, beispielsweise durch Trifluoressigsäure oder Chlorwasser- stoff in Dioxan.

55

Stellt R<sup>2</sup> eine durch eine Hydroxygruppe substituierte Alkylgruppe dar, empfiehlt es sich, die Hydroxygruppe vor der Umsetzung zu schützen, beispielsweise durch den Tetrahydropyranrest, der nach der Umsetzung wieder abgespalten wird, beispielsweise durch Trifluoressigsäure oder durch Chlorwasserstoff in Dioxan.

60

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Tetrahydrofuran, zunächst in das Lithiumsalz überführt wird, beispielsweise mit n-Butyllithium bei einer Temperatur von -20 bis -10°C, und dann mit Schwefelkohlenstoff umgesetzt wird. An- schließend wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in Te- trahydrofuran, Dimethylformamid oder einem Gemisch der beiden Lösungsmittel, zugegeben und die Umsetzung bei 20-60°C durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylamino- während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Tri-tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrime-thylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Acetonitril oder Acetonitril-/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die nach den vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden reinigen und isolieren, beispielsweise mittels Kristallisation, Destillation oder Chromatographie.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+) oder (-)-Methyloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind literaturbekannt oder lassen sich in Analogie zu literaturbekannten Methoden herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthese, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxy-1,4-squalen-Lanosterol-Cyclase dar. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung und Prophylaxe der Hypercholesterolemie, der Hyperlipoproteinämie und der Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens, Gangrän und andere.

Zur Behandlung dieser Erkrankungen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dabei entweder alleine zur Monotherapie eingesetzt werden oder in Kombination mit anderen cholesterin- oder lipidsenkenden Substanzen zur Anwendung gelangen, wobei die Verbindungen vorzugsweise als orale Formulierung, gegebenenfalls auch in Form von Suppositorien als rektale Formulierung verabreicht werden können. Als Kombinationspartner kommen dabei beispielsweise in Frage:

- gallensäurebindende Harze wie z. B. Cholestyramin, Cholestipol und andere,

- Verbindungen, die die Cholesterolsorption hemmen, wie z. B. Sitosterol und Neomycin,
  - Verbindungen, die in die Cholesterolsynthese eingreifen, wie z. B. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin und andere,
  - Squalen-Epoxydaseinhibitoren wie beispielsweise NB 598 und analoge Verbindungen sowie
  - Squalen-Synthetaseinhibitoren wie beispielsweise Vertreter der Klasse der Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate und Squalestatin.
- 5

Als weitere mögliche Kombinationspartner sind noch zu erwähnen die Klasse der Fibrate, wie Clofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil und andere, Nikotinsäure, ihre Derivate und Analoge wie beispielsweise Acipimox sowie Probuclol.

Des Weiteren sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen. Cholesterol ist ein essentieller Zellbestandteil und muß für die Zellproliferation, d. h. Zellteilung, in ausreichender Menge vorhanden sein. Die Inhibition der Zellproliferation durch Inhibition der Cholesterolsynthese ist am Beispiel der glatten Muskelzellen mit dem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor des Mevinolintyps Lovastatin, wie eingangs erwähnt, beschrieben.

10

Als Beispiele für Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation zusammenhängen sind zunächst Tumorerkrankungen zu nennen. In Zellkultur- und in-vivo-Experimenten wurde gezeigt, daß die Senkung des Serumcholesterols oder der Eingriff in die Cholesterolsynthese durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren das Tumorwachstum vermindert (Lancet 339, 1154-1156 [1992]). Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind deshalb aufgrund ihrer cholesterolsynthetaseinhibitatorischen Wirkung potentiell für die Behandlung von Tumorerkrankungen geeignet. Sie können dabei alleine oder zur Unterstützung bekannter Therapieprinzipien Verwendung finden.

15

Als weitere Beispiele sind hyperproliferative Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Keratosis und Keratinisierungsstörungen zu nennen. Der hier verwendete Ausdruck "Psoriasis" bezeichnet eine hyperproliferativ entzündliche Hauterkrankung, die den Regulierungsmechanismus der Haut verändert. Insbesondere werden Läsionen gebildet, die primäre und sekundäre Veränderungen der Proliferation in der Epidermis, entzündliche Reaktionen der Haut und die Expression regulatorischer Moleküle wie Lymphokine und Entzündungsfaktoren beinhaltet. Psoriatische Haut ist morphologisch durch einen verstärkten Umsatz von Epidermiszellen, verdickte Epidermis, abnormale Keratinisierung entzündlicher Zellinfiltrate in die Dermis und polymorphonukleäre Leukozyteninfiltration in die Epidermis, die eine Zunahme des Basalzellzyklus bedingt, gekennzeichnet. Zusätzlich sind hyperkeratotische und parakeratotische Zellen anwesend. Der Ausdruck "Keratosis", "Basalzellkarzinome", "Plattenepithelkarzinome" und "Keratinisierungsstörungen" bezieht sich auf hyperproliferative Hauterkrankungen, bei denen der Regulierungsmechanismus für die Proliferation und Differenzierung der Hautzellen unterbrochen ist.

20

Die Verbindungen der Formel I sind wirksam als Antagonisten der Hauthyperproliferation, d. h. als Mittel, die die Hyperproliferation menschlicher Keratinozyten hemmen. Die Verbindungen sind infolgedessen als Mittel zur Behandlung hyperproliferativer Hauterkrankungen wie Psoriasis, Basalzellkarzinomen, Keratinisierungsstörungen und Keratosis geeignet. Zur Behandlung dieser Krankheiten können die Verbindungen der Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden, wobei sie entweder alleine in Form der Monotherapie oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen eingesetzt werden können.

25

Des Weiteren zu nennen sind durch chirurgische Maßnahmen wie PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) oder Bypass-Operationen ausgelöste hyperproliferative Gefäßerkrankungen wie Stenosen und Gefäßverschlüsse, die auf der Proliferation glatter Muskelzellen beruhen. Wie eingangs erwähnt läßt sich diese Zellproliferation bekanntlich durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren vom Mevinolintyp, wie Lovastatin, unterdrücken. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolsynthese sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung und Prophylaxe dieser Erkrankungen, wobei sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen, wie z. B. intravenös appliziertes Heparin, vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden können.

30

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden. Die Gallensteinbildung wird dadurch ausgelöst, daß die Cholesterolkonzentration in der Galle die maximale Löslichkeit des Cholesterols in der Gallenflüssigkeit überschreitet, wodurch es zur Aussäufung des Cholesterols in Form von Gallensteinen kommt. Lipidsenker aus der Klasse der Fibrate führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Neutralsteroiden über die Galle und erhöhen die Neigung zur Gallensteinbildung.

35

Im Gegensatz dazu führen Cholesterolsynthetasehemmer wie Lovastatin oder Pravastatin zu keiner erhöhten Gallensteinbildung, sondern können im Gegenteil eine Reduktion der Cholesterolkonzentration in der Galle bewirken und damit den sogenannten lithogenen Index, ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Gallensteinbildung, vermindern. Dies ist beschrieben in Gut 31, 348-350 [1990] sowie in Z. Gastroenterol. 29, 242-245 [1991].

40

Darüber hinaus ist in Gastroenterology 102, No. 4, Pt. 2, A 319 [1992] die Wirksamkeit von Lovastatin bei der Auflösung von Gallensteinen, insbesondere in Kombination mit Ursodeoxycholsäure beschrieben. Aufgrund ihrer Wirkungsweise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I deshalb auch für die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden von Bedeutung. Sie können dabei entweder allein oder in Kombination mit bekannten Therapien wie beispielsweise der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure oder der Schockwellenlithotripsie vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden.

45

Schließlich sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Therapie von Infektionen durch pathogene Pilze wie z. B. Candida albicans, Aspergillus niger, Trichophyton mentagrophytes, Penicillium sp., Cladosporium sp. und andere. Wie bereits eingangs erwähnt ist das Endprodukt der Sterolsynthese im Pilzorganismus nicht Cholesterin, sondern das für die Integrität und Funktion der Pilzzellmembranen essentielle Ergosterol. Die Inhibition der Ergosterolsynthese führt deshalb zu Wachstumsstörungen und gegebenenfalls zur Abtötung der Pilzorganismen.

50

Zur Behandlung von Mykosen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden. Dabei können sie entweder allein oder in Kombination mit bekannten antimykotischen Wirkstoffen eingesetzt werden, insbesondere mit solchen, die in anderen Stufen der Sterolsynthese eingreifen, wie beispielsweise den Squalen-Epoxydasehemmern Terbinafin und Naftifin oder den Lanosterol-14 $\alpha$ -Demethylaseinhibitoren vom Azol-Typ

55

wie beispielsweise Ketoconazol und Fluconazol.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Anwendung in der Geflügelhaltung. Die Senkung des Cholesterolgehaltes von Eiern durch Verabreichung des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors Lovastatin an Legehennen ist beschrieben (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 [1990]). Die Erzeugung cholesterolärmer Eier ist von Interesse, da die Cholesterolbelastung des Körpers durch Eier mit reduziert ein Cholesterolgehalt ohne eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten vermindert werden kann. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolsynthese können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolärmer Eier Verwendung finden, wobei die Substanzen vorzugsweise als Zusatz zum Futter verabreicht werden.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde nach folgenden Methoden bestimmt:

I. Messung der Hemmung des  $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide:

Die Untersuchung der Hemmwirkung wurde nach der in J. Lipid. Res. 37, 148-157 [1996] beschriebenen Methode bei Testkonzentrationen von  $10^{-8}$  und  $10^{-9}$  Mol/l durchgeführt.

Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindung (A) der allgemeinen Formel I sowie der Vergleichssubstanzen (U), (V) und (W) bei diesen Testkonzentrationen angegeben:

(A) N-(4-Chlorphenylthio)thiocarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]piperidin,

(U) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-oxazolin-2-yl)-benzyliden]piperidin (EP-A-0 596 326, S. 16, dort Verbindung A; J. Lipid. Res. 38, 564-575 [1997]),

(V) trans-N-(4-Chlorbenzoyl)-N-methyl-[4-(4-dimethylamino)-methyl]phenylcyclohexylamin (DE-A-44 38 020; J. Lipid. Res. 37, 148-157 [1996]) und

(W) trans-O-(p-Tolylacetyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)-cyclohexanol (WO 95/29148, S. 28, dort Verbindung I).

Die Prozentwerte, um die obigen Verbindungen den  $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbau hemmen, sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Verbindung	$10^{-8}$ Mol/l	$10^{-9}$ Mol/l
(A)	-86	-74
(U)	-54	-07
(V)	-59	-23
(W)	-72	-21

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den vorbeschriebenen Vergleichssubstanzen eine überlegene Hemmwirkung auf den  $^{14}\text{C}$ -Acetat-Einbau besitzen.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen für die orale, rektale und topische Verabreichung einarbeiten.

Formulierungen für die orale Verabreichung umfassen beispielsweise Tabletten, Dragees und Kapseln. Für die rektale Verabreichung kommen vorzugsweise Suppositorien in Betracht. Die Tagesdosis beträgt zwischen 0.1 und 200 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bevorzugt ist jedoch eine Tagesdosis von 1 bis 100 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Bei topischer Anwendung können die Verbindungen in Zubereitungen, die etwa 1 bis 1000 mg, insbesondere 10 bis 300 mg Wirkstoff pro Tag enthalten, verabreicht werden. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Topische Formulierungen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Puder, Aerosole und andere herkömmliche Formulierungen zur Anwendung von Heilmitteln auf der Haut. Die Wirkstoffmenge für die topische Anwendung beträgt 1 bis 50 mg pro Gramm Formulierung, vorzugsweise jedoch 5 bis 20 mg pro Gramm Formulierung. Neben der Anwendung auf der Haut können die topischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung auch angewandt werden bei der Behandlung von Schleimhäuten, die der topischen Behandlung zugänglich sind. Beispielsweise können die topischen Formulierungen auf die Schleimhäute des Mundes, des unteren Colons und andere aufgebracht werden.

Zur Anwendung in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolärmer Eier werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I den Tieren nach den üblichen Methoden als Zusatz zu geeigneten Futtermitteln verabreicht. Die Konzentration der Wirkstoffe im Fertigfutter beträgt normalerweise 0.01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0.05 bis 0.5%.

Die Wirkstoffe können als solche dem Futter zugesetzt werden. So enthalten die erfindungsgemäßen Futtermittel für Legehennen neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls neben einer üblichen Vitamin-Mineral-Mischung beispielsweise

Mais, Sojabohnenmehl, Fleischmehl, Futterfett und Sojaöl. Zu diesem Futter wird eine der eingangs erwähnten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff in einer Konzentration von 0.01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0.05 bis 0.5% zugesetzt.

Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung. Der angegebene R<sub>f</sub>-Wert wurde an Fertigplatten (Kieselgel 60 F-254) der Firma E. Merck, Darmstadt, bestimmt.

### Beispiel zur Herstellung der Endprodukte

#### Beispiel 1

##### N-(4-Chlorphenylthio)thiocarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]piperidin

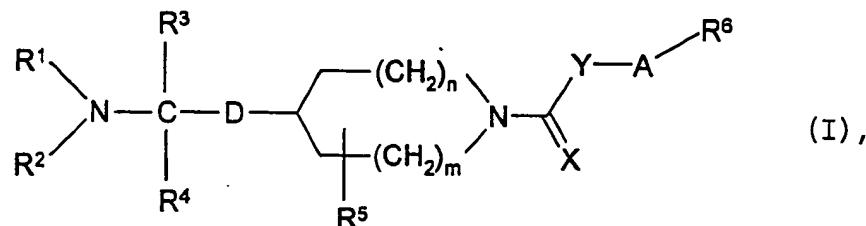
Zu einer Lösung von 480 mg 4-[4-(Dimethylaminomethyl)phenyl]piperidin und 0.5 ml Ethyldiisopropylamin in 15 ml Methylenchlorid werden 450 mg Dithiochlorameisensäure-4-chlorphenylester in 5 ml Methylenchlorid zuge-tropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1 bis 5 : 1, v : v). Man erhält 460 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1, v : v). <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): Signale bei ppm:

1.6–1.8 (m, 2H); 1.9–2.1 (m, 2H); 2.15 (s, 6H);  
2.9–3.0 (m, 1H); 3.2–3.3 (m, 1H); 3.3 (s, 2H);  
3.5–3.6 (m, 1H); 4.6–4.8 (m, 1H); 5.3–5.5 (m, 1H);  
7.2 (s, 4H); 7.4–7.6 (m, 4H).

#### Patentansprüche

##### 1. Urethane und deren Thio- und Dithioanalogia der allgemeinen Formel



in der

m die Zahlen 0 oder 1,

n die Zahlen 1 oder 2,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1–8</sub>-Alkylengruppe, eine C<sub>2–8</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2–8</sub>-Alkinylengruppe, wobei eine ungesättigte Gruppe nicht direkt an den Rest Y gebunden ist,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1–8</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>1–6</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1–6</sub>-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1–8</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine C<sub>1–6</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1–6</sub>-Alkinylgruppe, wobei ein Hydroxy- und Alkoxy-Substituent nicht in 1-Stellung gebunden ist und eine Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatomin einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, in dem eine von dem Stickstoffatomin isolierte Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(Aalkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen,

R<sup>6</sup> eine C<sub>3–7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl- oder Naphylgruppe oder, sofern A keine Einfachbindung darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,

D einen Arylrest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,

einen über zwei Kohlenstoffatome gebundenen 5-gliedrigen Heteroarylrest, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomin oder ein Stickstoffatomin und ein weiteres der Heteroatome N, O und S oder zwei Stickstoffatome und ein weiteres der Heteroatome N, O und S enthält, oder

einen 6-gliedrigen Heteroarylrest, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten Aryl- und Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und ein an ein Stickstoffatomin der Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann, wobei die Heteroarylreste insgesamt jedoch maximal dreifach substituiert sein können,

bedeuten, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, in den vorstehend erwähnten Resten enthaltene Alkylgruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten kann,

5 deren Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylengruppe,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

10 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R<sup>1</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, eine C<sub>1-4</sub>-Alkenylgruppe oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkinylgruppe, wobei die Hydroxygruppe nicht in 1-Stellung gebunden und die Mehrfachbindung von der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung isoliert ist, oder

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinoring,

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Methylgruppen,

R<sup>6</sup> eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome, durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe oder, sofern A keine Einfachbindung darstellt, auch ein Wasserstoffatom und

20 D einen Phenyl- oder Naphthylrest,

einen Oxazol-, Isooxazol-, Thiazol- oder Isothiazolrest oder

einen Pyridin-, Pyrimidin-, Pyrazin-, Pyridazinrest,

wobei die vorstehend erwähnten Aryl- und Heteroarylreste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und ein an ein Stickstoffatom der Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt sein kann, wobei die Heteroarylreste insgesamt jedoch maximal dreifach substituiert sein können,

25 bedeuten, wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, in den vorstehend erwähnten Resten enthaltene Alkylgruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und ein vorstehend erwähntes Halogenatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten kann,

30 deren Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

A eine Einfachbindung,

X ein Schwefelatom,

35 Y ein Schwefelatom,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R<sup>3</sup> bis R<sup>5</sup> Wasserstoffatome,

40 R<sup>6</sup> eine gegebenenfalls durch ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom oder durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe und

D einen Phenyl- oder Naphthylrest, wobei beide genannten Reste vorzugsweise in 1,4-Stellung mit den benachbarten Resten verknüpft sind,

45 bedeuten, deren Gemische und deren Salze.

4. Folgende Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

N-(4-Chlorphenylthio)thiocarbonyl-4-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]piperidin und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Cholesterolsynthese, zur Behandlung oder Prophylaxe von Hyperlipidämien, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen, zur Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden oder zur Behandlung von Mykosen.

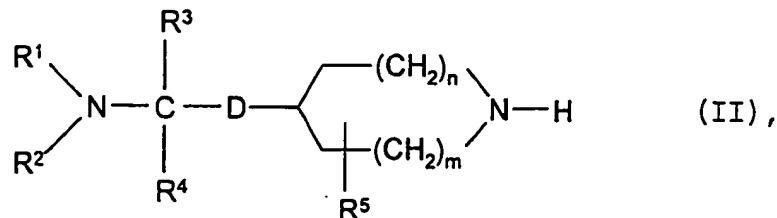
55 8. Futtermittel für Legehennen, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Futtermittels für Legehennen zur Erzeugung cholesterolärmer Eier.

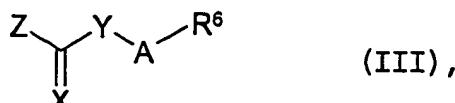
60 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

65 11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $m$ ,  $n$ ,  $D$  und  $R^1$  bis  $R^5$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, X, Y und R<sup>6</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und Z eine Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird und gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen anschließend abspalten werden oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X und Y jeweils ein Schwefelatomin oder m, n, D, A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, daß R<sup>6</sup> keine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Naphtylgruppe darstellt, falls A eine Einfachbindung bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der m, n, D und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, mit Schwefelkohlenstoff und anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel



in der A und R<sup>6</sup> mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, daß R<sup>6</sup> keine gegebenenfalls substituierte Phenyl- oder Naphylgruppe darstellt, falls A eine Einfachbindung bedeutet, und Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe, bedeutet, umgesetzt wird und gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen anschließend abspalten werden und gewünschtenfalls ein so erhaltenes Gemisch der geometrischen Isomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und Diastereomeren aufgetrennt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.

5

10

15

30

25

30

26

45

50

55

60

65

- Leerseite -